

01feb05 16:25:50 User204040 Session D8942.1  
Sub account: SAEGU92.001APC-CSP

**FILE MAUZ.DOC**

SYSTEM:OS - DIALOG OneSearch

File 351:Derwent WPI 1963-2005/UD,UM &UP=200507

(c) 2005 Thomson Derwent

\*File 351: For more current information, include File 331 in your search.  
Enter HELP NEWS 331 for details.

File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat 1968-2004/UD=200504

(c) 2005 EPO

Set Items Description

--- -----

?.exs td841

>>>SET HILIGHT: use ON, OFF, or 1-5 characters

1 AN=DE 19544905

2 PN=DE 19544905

7622 AD=970605

8916 PD=970605

S1 2 AN,PN=DE 19544905 AND AD,PD=970605

1/7/1 (Item 1 from file: 351)

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011321397

WPI Acc No: 1997-299301/ 199728

Preparation of plant extracts - which comprise both lipophilic and  
hydrophilic components corresponding to composition of parent plant.

Patent Assignee: ROBUGEN GMBH PHARM FAB (ROBU-N)

Inventor: HEMPEL B; MAUZ J; MAUZ M

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19544905	A1	19970605	DE 1044905	A	19951201	199728 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1044905 A 19951201

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19544905 A1 11

Abstract (Basic): DE 19544905 A

Preparation (A) of plant extracts comprises:

(a) carrying out a lipophilic extraction of a plant raw material,  
to give a first extract;

(b) fermenting the extraction residue from step (a);

(c) subjecting the fermentation broth from step (b) to a  
hydrophilic extraction, to give a second extract, and

(d) combining the first and second extracts.

Also claimed is the preparation (B) of plant extracts, comprising:

(a) treating plant raw material with an aqueous medium, and  
fermenting the resulting mixture, and

(b) subjecting the resulting fermentation broth to an alcoholic  
extraction, to give a total extract which contains lipophilic and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

hydrophilic components.

USE - The processes are useful in production of materials useful in the production of pharmaceuticals and foodstuffs. It may be used, e.g. for production of concentrated *Achillea millefolium*, *Aesculus*, *Angelica*, *Anthemis nobilis* syn. *chamaemelum*, *Arnica*, *Aurantium*, *Cardamon*, *Salvia*, *Rosmarinium*, *Polygonum*, *Tabacum*, *Thymus*, *Tilia*, *Verbascum*, *Veronica*, *Calendula*, *Passiflora*, *Cumru carvi*, *Sarothamnus*, *Hippophae rhamnoides*, *Nicotinia tabacum*, *Theobroma cacao*, *Coffea arabicum*, *Cola*, *Sambucus*, *Solidago* and especially camomile extract which contains lipophilic, spasmolytic components (such as bisabolol) as well as hydrophilic, antiphlogistic components (all claimed).

ADVANTAGE - The process gives extracts which contain both hydrophilic and lipophilic components and corresponds to the composition of the parent plant.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04; D13; D16

International Patent Class (Main): B01D-011/00

International Patent Class (Additional): A23L-001/221; A23L-001/23;

A61K-035/78; C12P-001/00

1/6/2 (Item 1 from file: 345)

13653023

Basic Patent (No,Kind,Date): DE 19544905 A1 19970605

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PFLANZENEXTRAKTEN Preparation of plant extracts (German)

Applic (No,Kind,Date): DE 19544905 A 19951201

01feb05 16:26:17 User204040 Session D8942.2

Sub account: SAEGU92.001APC-CSP

\$14.24 Estimated total session cost 0.589 DialUnits

### Status: Signed Off. (2 minutes)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 44 905 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**B 01 D 11/00**  
C 12 P 1/00  
A 23 L 1/23  
A 23 L 1/221  
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen: 195 44 905.3  
②② Anmeldetag: 1. 12. 95  
②③ Offenlegungstag: 5. 6. 97

DE 195 44 905 A 1

⑦① Anmelder:  
Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik, 73730  
Esslingen, DE

⑦④ Vertreter:  
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

⑦② Erfinder:  
Mauz, Matthias, Dr., 73728 Esslingen, DE; Hempel,  
Bernd, Dr., 73730 Esslingen, DE; Mauz, Jörg, 73730  
Esslingen, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakt-Konzentraten, welche sowohl mit lipophilen als auch hydrophilen Inhaltsstoffen der Pflanze angereichert sind. Weiterhin betrifft die Erfindung die mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Extrakte und deren Verwendung in Arzneimitteln und Lebensmittelprodukten.

DE 195 44 905 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 04. 97 702 023/341

1 5/26

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten, insbesondere Konzentraten, welche sowohl mit lipophilen als auch hydrophilen Inhaltsstoffen der Pflanze angereichert sind. Weiterhin betrifft die Erfindung die mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Extrakte und deren Verwendung in Arzneimitteln und Lebensmittelprodukten.

Die Herstellung von Pflanzenextrakten unter schonenden Bedingungen besitzt auf dem Gebiet der Arzneimittel- und Lebensmittelherstellung große Bedeutung. Verschiedenste physikalisch-chemische Techniken befinden sich dabei bereits in Anwendung. Dies sei am Beispiel der Herstellung von Kamillenblütenextrakten kurz erläutert.

Am weitaus häufigsten findet heute die Wasserdampfdestillation in der von Günther (The Essential Oils, Bd. 5, 438, van Nostrand publ. Princeton, New Jersey (1952)) beschriebenen Form Anwendung. Dabei wird das frische und getrocknete Pflanzenmaterial gewöhnlich zerkleinert, in ein Destillationsglas gefüllt und das lipophile, ätherische Öl durch Einleiten von Wasserdampf aus dem eingesetzten Drogenmaterial ausgetrieben.

Ein anderes Verfahren umfaßt die Extraktion mit Hilfe eines Alkohol-Wasser-Gemisches, welches üblicherweise 20–50% (v/v) Alkohol, wie Ethanol oder Isopropanol, enthält. Auch diese Methode ist in der Literatur ausführlich beschrieben (Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H., Schneider, G., (Hrsg.): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis; Springer Verlag, Heidelberg-Berlin, Band V (1992)).

In den letzten Jahren wurde zur Erzielung höherer Konzentrationen an lipophilen Wirkstoffen zunehmend die Hochdruckextraktion mit überkritischen Gasen angewendet. Insbesondere wird die Extraktion lipophiler Inhaltsstoffe mit überkritischem CO<sub>2</sub> bei Kaffee, Hopfen und Gewürzpflanzen angewendet. Die Extraktion mit überkritischem CO<sub>2</sub> wird z. B. in der DE-PS 21 27 618 für Hopfen, in der DE-PS 21 27 611 für Gewürze, in der DE-PS 20 05 293 für Kaffee und in der DE-PS 27 09 033 für Kamille beschrieben. Im Falle von Kamillenblüten sind jedoch lediglich die lipophilen Bestandteile, insbesondere Matricin, Bisabolol, Chamazulen und Spiroether in Ausbeuten von etwa 60% extrahierbar. Mit dieser Methode können Anreicherungs-faktoren von bis zu 50 : 1 erzielt werden.

Hydrophile pflanzliche Inhaltsstoffe gewannen in der Vergangenheit immer stärker an medizinischer Bedeutung. Etwa Mitte der 80er Jahre wurde beispielsweise die Wirksamkeit hydrophiler Inhaltsstoffe der officinellen Kamille erkannt. Das hydrophile Flavonoid Apigenin 7-glukosid und dessen Aglykon Apigenin erwiesen sich als sehr wirksam bei der antiphlogistischen Therapie (Della Loggia, R.: Dtsch. Apoth. Ztg. 125, Suppl. 27,3 (1992)).

Pekic, B. und Zekovic, Z. beschreiben in Biotechnology Letters (1994), 16, 1323–1328, die Autofermentation von Kamillenzungenblüten durch 72-stündige Inkubation in Natriumacetat-Puffer, pH 5,5, bei 37°C. Nach Trocknen des Ansatzes (4 Tage, Zimmertemperatur) wird das gebildete Aglykon mit Ultraschall in eine 70%ige Ethanol-Lösung extrahiert. Die Autoren schlagen die Verwendung der Autofermentation von Kamille zur Herstellung pharmazeutischer Präparate mit höherem Apigenin-Gehalt und damit verbesserte spasmolytischer Aktivität vor. Die Autofermentation anderer Pflanzenmaterialien wird jedoch nicht vorgeschlagen. Insbesondere findet sich in dieser Publikation kein Hinweis, anstelle frischen Pflanzenmaterials ein nach lipophiler Extraktion erhaltenes Pflanzenpellet einer Fermentation zu unterziehen. Darüber hinaus befaßt sich diese Druckschrift nicht mit dem Problem der Herstellung von Pflanzenextrakten, die hinsichtlich hydrophiler und lipophiler Inhaltsstoffe angereichert sind und ein Inhaltsstoffmuster ähnlich dem der nativen Pflanze aufweisen. Außerdem sind gemäß dieser Druckschrift ausschließlich Kamillenzungenblüten zur Extrakterstellung zu verwenden. Kamillenzungenblütenextrakte sind jedoch in Deutschland nicht als Arzneimittel monographiert.

Flavonoide sind jedoch aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit durch CO<sub>2</sub>-Extraktion nicht zu gewinnen. Aus diesem Grund sind gemäß Stand der Technik entweder nur im wesentlichen Flavonoid-freie Kamillenöle mit hohem Gehalt an ätherischen Ölen (Fa. Haarmann und Reimer, Holzminden, 1993), oder nur Trockenextrakte mit über 1% Apigenin 7-glukosid und 0,1% freiem Apigenin (Fa. Indena, Como, Italien; Radaelli, C., Formentini, L., Santaniello, E.: Apigenin 7-glukoside and its 2''- und 6'' acetate from ligulate flowers of matricaria chamomilla; Phytochemistry 19 (1980) 985–986) verfügbar.

Die DE-PS 27 09 033 erwähnt in allgemeiner Form eine stufenweise Extraktion der Kamillendroge und zwar zunächst mit überkritischen Gasen und daran anschließend mit einem polaren Extraktionsmittel, um weitere Wirkstoffe sowie Flavonoide zu gewinnen. Es sind jedoch keine Angaben zu entnehmen, wie die Ausbeute hydrophiler Inhaltsstoffe, wie z. B. Apigenin, weiter verbessert werden kann.

Kamillenextrakte, die sowohl lipophile als auch hydrophile Inhaltsstoffe in angereicherter Form enthalten und ein der nativen Pflanze vergleichbares Inhaltsstoffmuster aufweisen, stehen bisher nicht zur Verfügung, zumal kein geeignetes Herstellungsverfahren existiert.

Ähnliche Probleme bestehen bei der Herstellung von Pflanzenextrakten aus anderen Arznei- und Gewürzpflanzen, bei denen sowohl lipophile als auch hydrophile Inhaltsstoffe von Interesse sind. Dies gilt insbesondere für solche Pflanzen, die sowohl wertvolle ätherische Öle als auch andere wertvolle Drogeninhaltsstoffe, wie z. B. Flavonoide oder deren Aglyka, enthalten.

Weitere Probleme bei der Pflanzenextrakt-Herstellung ergeben sich aus den natürlichen Schwankungen im Aroma- und Drogengehalt des Pflanzenmaterials, welche durch unterschiedliche Bedingungen bei Ernte, Trocknung und Lagerung, das jeweilige Wachstumsklima, das verwendete Saatgut, und andere Faktoren verursacht werden. Es ist daher besonders schwierig, Arznei- und Gewürzpflanzenextrakte konstanter Qualität herzustellen.

Somit besteht eine erste Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, ein Verfahren zur Herstellung von konzentrierten Pflanzenextrakten bereitzustellen, welche sowohl in Bezug auf lipophile als auch in Bezug auf hydrophile Inhaltsstoffe angereichert sind und in ihrem Inhaltsstoffmuster der nativen Pflanze im wesentlichen entsprechen.

Insbesondere besteht die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung eines Kamillengesamtextrakts bereitzustellen, der sowohl die lipophilen, spasmolytisch wirksamen Bestandteile, wie Bisabolol, als auch die hydrophilen, antiphlogistisch wirksamen Bestandteile, wie Apigenin, enthält.

Eine weitere Aufgabe besteht in der Bereitstellung von Arznei- und Gewürzpflanzen-Konzentraten, mit deren Hilfe die Möglichkeit besteht, Qualitätsschwankungen durch eine standardisierte Dosierung auszugleichen.

#### Figurenbeschreibung:

Fig. 1 veranschaulicht die Hydrolyse von Apigenin-7-glukosid zu Apigenin und die Extraktion dieser Substanzen aus Kamillenblüten, nachdem zuvor mit überkritischem Kohlendioxid extrahiert worden war. Der Gehalt an Apigenin 7-glukosid und Apigenin (in mg/100 ml Extrakt) ist für verschiedene Proben dargestellt:

Probe 1, Handelsüblicher Arzneiextrakt aus Kamillenröhrenblüten mit 48%(v/v) Isopropanol, ohne CO<sub>2</sub> Extraktion, Verhältnis Droge : Extrakt = 1 : 2,5; Probe 2, Hydrolyse derselben Partie an Kamillenblüten bei 40°C, 2 Tage und Zusatz von 2,5 weiteren Teilen Isopropanol 48%(v/v); Proben 3 und 4, CO<sub>2</sub>-extrahierte Kamillenröhrenblüten als Pellets ohne Hydrolyse; Proben 5 bis 17, CO<sub>2</sub>-extrahierte Kamillenröhrenblüten nach anschließender zwei- bis dreitägiger Hydrolyse bei 40°C und Einengen unter Vakuum. Die Proben 5 und 6 wurden zusätzlich unter Vakuum zweifach eingedampft.

Die erfindungsgemäßen Aufgaben werden durch Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Pflanzenextrakten gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) pflanzliches Rohmaterial einer lipophilen Extraktion, vorzugsweise mit einem überkritischen Gas, unterzieht, wobei man einen ersten Extrakt erhält;
- b) den Extraktionsrückstand aus Schritt a) fermentiert;
- c) die Fermentationsbrühe aus Schritt b) einer hydrophilen Extraktion unterzieht, wobei man einen zweiten Extrakt erhält, den man gegebenenfalls weiter einengt; und
- d) den ersten und den zweiten Extrakt miteinander vereinigt, wobei man einen Gesamtextrakt erhält.

Der erste Verfahrensschritt, die lipophile Extraktion, wird vorzugsweise in an sich bekannter Weise mit einem überkritischen Medium durchgeführt. Die technischen Grundlagen für Extraktionsverfahren mit überkritischen Medien sind aus dem Stand der Technik allgemein bekannt. Der lipophile Extraktionsschritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann beispielsweise in Anlehnung an die in der DE-PS 21 27 611, DE-PS 21 27 618, DE-PS 27 09 033 oder in Isaac, O., Die Ringelblume, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1992) beschriebenen Verfahren durchgeführt werden. Auf die Offenbarung dieser Druckschriften wird hiermit vollinhaltlich Bezug genommen.

Aus dem Stand der Technik ist auch die Verwendung einer Reihe von überkritischen Medien, wie z. B. von überkritischem Ethylen, Pentan, N<sub>2</sub>O, oder CO<sub>2</sub>, zur Pflanzenextraktion bekannt, welche grundsätzlich im Rahmen der Erfindung verwendet werden können. Vorzugsweise erfolgt jedoch die Extraktion lipophiler Bestandteile im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens durch Extraktion mit überkritischem Kohlendioxid.

Vor Durchführung der CO<sub>2</sub>-Extraktion können die Pflanzenanteile, wie z. B. Blüten, in geeigneter Weise, wie z. B. mit Hilfe einer Pelletierpresse, auf etwa ein Drittel bis etwa ein Fünftel ihres Volumens komprimiert werden. Dadurch sind Wirkstoffanreicherungen um einen Faktor von etwa 50 : 1 in der lipophilen Phase erreichbar.

Der nach lipophiler Extraktion zurückbleibende Tresteranteil wird in einem zweiten Verfahrensschritt einer fermentativen Deglukosidierung unterzogen. Dazu wird dem Rückstand aus der lipophilen Extraktion ein wäßriges Medium, vorzugsweise Wasser, zugesetzt. Die zumeist trockenen Pellets, z. B. aus CO<sub>2</sub>-Extraktionsgut, werden dazu mit warmem Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 1 bis etwa 1 : 3 vermischt. Die Vermischung erfolgt vorzugsweise durch einen Knet- oder Schwerkraftmischer über einen Zeitraum von 1 Minute bis etwa 4 Stunden. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch wird dann einer fermentativen Umsetzung unterzogen. Dabei erfolgt eine autofermentative Deglukosidierung von Flavonoiden. An Stelle von Wasser können auch geeignete, die Fermentation begünstigende Zusätze, wie Puffer, beispielsweise Phosphat- oder Acetatpuffer, verwendet werden.

Die Fermentation erfolgt bevorzugt unter Erwärmung, wie z. B. in einem Wärmeschrank. Eine Durchmischung des Fermentationsansatzes sollte mindestens einmal täglich durchgeführt werden. Gleichmäßiges Rühren während der gesamten Fermentationsdauer ist ebenfalls möglich. Es sollte außerdem sichergestellt sein, daß während der Inkubation im Reaktionsgefäß kein Überdruck auftritt. Die Fermentations-Temperatur liegt bei etwa 30°C bis 50°C, vorzugsweise bei etwa 37°C bis 45°C, und die Inkubationszeit beträgt etwa 1 bis 7 Tage, vorzugsweise etwa 3 Tage, je nach gewählter Temperatur und Art des Ausgangsmaterials.

Der Reaktionsverlauf kann beispielsweise durch wiederholte Probenentnahme und chromatographische Analyse der Reaktionsprodukte überwacht werden.

Die Fermentation wird gestoppt sobald das (die) gewünschte(n) Reaktionsprodukt(e) in der gewünschten Konzentration im Medium vorliegt, bzw. sobald die Umsetzung beendet ist. Zum Abstoppen eignen sich übliche Methoden, wie z. B. die Erhöhung oder Erniedrigung des pH-Werts der Fermentationsbrühe, durch Zugabe einer, vorzugsweise anorganischen, Säure oder Base. Vorteilhaft ist jedoch die Zugabe eines Niedrigalkohols, gegebenenfalls im Gemisch mit einem wäßrigen Medium, wie z. B. Wasser oder Pufferlösung. Bevorzugte Beispiele für geeignete Niedrigalkohole umfassen Ethanol und Isopropanol; am meisten bevorzugt ist jedoch Isopropanol, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser.

In einer dritten Verfahrensstufe wird der Fermentationsansatz einer weiteren Extraktion unterzogen, um die interessierenden hydrophilen Inhaltsstoffe, insbesondere Glukoside und die daraus während der Fermentation

gebildeten Aglyka abzutrennen. Dies kann in herkömmlicher Weise erfolgen. Bevorzugt ist jedoch die Extraktion mit Hilfe des zum Abstoppen der Fermentationsreaktion verwendeten Alkohols. Dieser sollte in einer Endkonzentration im Bereich von etwa 10 bis etwa 60% (w/w), vorzugsweise etwa 25 bis 55% (w/w), insbesondere etwa 40 bis 50% (w/w), vorliegen. Nach Beendigung der Extraktion kann der Alkoholgehalt im Extrakt gegebenenfalls auf einen gewünschten Wert, wie z. B. durch Abdampfen unter Vakuum, eingestellt werden.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform stellt man den zweiten, hydrophilen Extrakt her, indem man

a) etwa einen Gewichts- oder Volumenteil Fermentationsbrühe mit etwa ein bis drei Gewichts- oder volumenteilen eines Wasser/Alkohol-Gemisches, vorzugsweise eines Wasser/Isopropanol-Gemisches, mit einem Alkoholanteil von mindestens 30% (w/w) vermischt, so daß der Alkohol in einer Endkonzentration von etwa 20 bis 50% (w/w) vorliegt,

b) die so erhaltene Maische, gegebenenfalls nach kurzzeitiger Inkubation z. B. unter Rühren bei Raumtemperatur, abpreßt und die fluide Phase im Verhältnis von etwa 5 : 1 bis etwa 30 : 1, vorzugsweise etwa 20 : 1, einengt, wie z. B. durch teilweises oder vollständiges Verdampfen des flüssigen Anteils, und gegebenenfalls

c) die so erhaltene Spissumphase weiter auftrient, wie z. B. durch Filtration, Sedimentation oder Zentrifugation. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn ein größerer Anteil der angereicherten Flavonoide aufgrund von Aggregatbildung ausflockt. Durch Zentrifugation oder Sedimentation der festen Spissumphase kann um einen Faktor von bis zu 10 : 1 weiter angereichert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Verfahren wie folgt durchgeführt werden:

• Stufe a: Pflanzenmaterial, wie z. B. getrocknete Kamillenröhrenblüten, wird geschnitten, gesiebt und gemahlen; anschließend mechanisch mit Hilfe einer Pelletierpresse komprimiert (bis Faktor 5 : 1, d. h. 5 Volumenteile Rohmaterial, 1 Volumenteil Preßgut). Dann erfolgt eine CO<sub>2</sub> Hochdruckextraktion (≤ 400 bar) gemäß DE-PS 27 09 033. Man erhält ein Spissum-Konzentrat, das die ätherischen Öle in angereicherter Form enthält. Beispielsweise erzielt man bei Kamillenblüten eine 60%ige Ausbeute an lipophilen Wirkstoffen. Der lösungsmittelfreie lipophile Extrakt enthält bis zu 4% Bisabolol.

• Stufe b: Zu dem an lipophilen Bestandteilen abgereicherten festen Extraktionsrückstand, welcher einen hohen Anteil an Flavonoiden aufweist (z. B. bei Kamille ein Verhältnis von Apigenin 7-glukosid zu Apigenin von etwa 20 : 1) gibt man Wasser mit einer Temperatur von etwa + 40°C hinzu. Das Gewichtsverhältnis von Pflanzenmaterial zu Wasser beträgt etwa 1 : 1 bis 1 : 3. Nach intensivem Mischen über etwa 1 bis 4 Stunden erfolgt eine Fermentation bei +40°C über etwa 2 bis 3 Tage bei freier Luftzufuhr. Täglich wird der Ansatz etwa 1 Minute durchgemischt.

• Stufe c: Der Fermentationsprozeß wird durch Zugabe eines Wasser/Alkohol-Gemisches mit einem Alkoholgehalt von etwa 30% bis 70% (w/w), wie z. B. etwa 65% (w/w), im Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 1 bis 1 : 3, wie z. B. etwa 1 : 3, (Fermentationsbrühe zu wäßrigem Alkohol), und intensivem Mischen über 1 bis 4 Stunden abgebrochen. Nach mechanischem Abpressen ist im Extrakt ein erhöhter Aglykongehalt festzustellen. Die fluide Phase wird danach eingedampft. Beispielsweise kann die Konzentrierung über ein herkömmliches Verdampferverfahren (Sattler, K.: Thermische Trennverfahren; Verlag Chemie, Weinheim (1988)) erfolgen. Hierbei kann ein Vakuum von weniger als 50 mbar und eine Temperatur von 40°C bis 80°C, bevorzugt 60°C, eingestellt werden, da die Flavonoide, wie Apigenin, im Gegensatz zu den labilen ätherischen Ölen ausreichend thermostabil sind.

• Stufe d: Dieses hydrophile Konzentrat vereint man mit dem lipophilen Extrakt aus der lipophilen Extraktion zu einem konzentrierten Gesamtextrakt.

Bei Kamille kann im hydrophilen Konzentrat beispielsweise ein Verhältnis von Apigenin 7-glukosid : Apigenin von 1 : 10 bis 1 : 20 erzielt werden. Das Konzentrat ist um den Faktor 15 : 1 bis 30 : 1 gegenüber dem eingesetzten Feed aufkonzentriert. Dieses Konzentrat kann bei Kamille etwa 100 mg/100ml Apigenin 7-glukosid und etwa 2000 mg/100ml Apigenin enthalten.

Ein Kamillengesamtextrakt mit über 1000 mg/100ml Bisabolol und gleichzeitig über 500 mg/100 ml Apigenin kann zum ersten Mal durch Verwendung des beschriebenen Verfahrens verfügbar gemacht werden.

Gegebenenfalls können den erfindungsgemäß hergestellten Gesamtextrakten stabilisierende und gehaltsnormierende Substanzen zugesetzt werden, wie z. B. Propylenglykol.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird zur Beendigung der Fermentation von Kamillenblüten, welche zur Deglukosidierung von Apigenin 7-glukosid zu Apigenin führt, der Fermentationsansatz im Verhältnis 1 : 3 mit einem Isopropanol-Wasser-Lösungsmittelgemisch (etwa 30%(w/w) bis etwa 70%(w/w)) vermischt und einer intensiven Mazeration oder Perkolation unterworfen. Daraufhin wird die fluide Phase durch Abpressen separiert und weiterverwendet.

Das erfindungsgemäße Verfahren findet insbesondere Anwendung bei der Herstellung eines hochkonzentrierten Kamillen-Gesamtextraktes. Es ist aber ebenfalls anwendbar auf die Extrakterstellung aus anderen flavonoidhaltigen Drogen, wie z. B. Achillea Millefolium (Schafgarbe), Aesculus (Roßkastanie), Angelica (Angelika), Anthemis nobilis syn. Chamaemelum (Römische Kamille), Arnica (Arnika), Aurantium (Orange), Betula (Birke), Calendula (Ringelblume), Capsicum annuum (Paprika), Cardamonus (Kardamomen), Carthamus (Saflor), Carum carvi (Kümmel), Cereus, Cimicifuga (Traubensilberkerze), Citronella (Zitronell), Citrus (Zitrone), Coffea (Kaffee), Coriandrum (Koriander), Echinacea (Sonnenhut), Eleuterococcus, Eriodictyon, Filipendula (Mädesüßkraut), Foeniculum (Fenchel), Gingko biloba (Gingko), Hamamelis virginiana (Indianische Zaubernuß), Helichrysum, Humulus lupulus (Hopfen), Hypericum (Johanniskraut), Juglans, Limona (Limone), Majorana (Majoranum), Matricaria chamomilla recutita (Kamille), Melilota (Steinklee), Melissa (Melisse), Myristica fragans (Muskatnuß), Ononis (Hauhechel), Passiflora (Passionsblume), Piper (Pfeffer), Plantago (Spitzwegerich), Polygonum, Primula (Primel), Prunus (Pflirsich), Robinia (Robinie), Rosmarinum (Rosmarin), Salvia (Salbei), Sambucus (Ho-



lunder), Sarothamnus (Besenginsterkraut), Serenoa (Sabal), Sophora (Sophora), Sylibum marianum (Mariendistel), Tabacum (Tabak), Theobroma Cacao (Kakao), Thymus (Thymian), Tilia (Linde), Tussilago (Huflattich), Urtica (Brennnessel), Valeriana (Baldrian), Verbascum (Königskerze), Veronica (Engelwurz); sowie die Herstellung von Gewürzextrakten, insbesondere aus Fenchel, Hopfen, Kaffee, Kardamon, Koriander, Kümmel, Majoran, Paprika, Tabak und Thymian.

Die vorliegende Erfindung basiert insbesondere auf der überraschenden Feststellung, daß man den Extraktionsrückstand (Trester) der lipophilen Extraktion in vorteilhafter Weise fermentativ weiterverarbeiten und danach weitere wertvolle Inhaltsstoffe daraus extrahieren kann, wobei besonders vorteilhafte Anreicherungsfaktoren von etwa 8 : 1 bis etwa 20 : 1 erzielbar sind.

Überraschenderweise können unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens Konzentrate hergestellt werden, die über einen längeren Zeitraum stabil sind. Außerdem sind Gesamtextrakte herstellbar, die in ihrem Wirkstoffmuster dem der Drogenpflanze im wesentlichen entsprechen.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet außerdem den Vorteil, daß durch die Auftrennung der Extraktionsverfahren in eine rein lipophile Extraktion, eine biotechnische Zwischenbehandlung, und eine weitere, hydrophile Nachextraktion, eine bisher nach dem Stand der Technik erforderliche Extraktion mit einem Lösungsmittelgemisch aus hydrophilen und lipophilen Lösungsmitteln, welche stets zu starken Wirkstoff-Verlusten führte, nunmehr entfallen kann.

Insbesondere bei Tabak und Kakao kann das erfindungsgemäße Extraktionsverfahren aufgrund der selektiven und aromaschonenden Nachextraktion der hydrophilen Geschmacksstoffe eine verbesserte genuine Gesamtqualität des Extrakts ergeben, da die Gesamtausbeute an Geschmacksstoffen erhöht ist.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Pflanzenextrakt-Konzentrate mit besonders hohem Wirkstoff- bzw. Aromengehalt, welche unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens erhalten werden. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere folgende Pflanzenextrakte, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind:

— Extrakt aus *Matricaria chamomilla recutita* (Kamille), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen  $\alpha$ -Bisabololgehalt von etwa 0,01 bis 5% (w/v),
- c) und einen Apigenin-Aglykagehalt von etwa 0,1 bis 3% (w/v).

— Extrakt aus *Calendula* (Ringelblume), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60 (v/v);
- b) einen Faradiolgehalt (nach Veresterung) von etwa 5 bis 20% (w/w), und
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,01% bis 1,0% (w/v), berechnet auf Basis von Isorhamnetin und Quercetin.

— Extrakt aus Römischer Kamille (*Anthemis chamaemelum nobilis*), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v); und
- b) einen Flavongehalt von etwa 0,2 bis 3% (w/v).

— Extrakt aus *Tilia* (Lindenblüten), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02% (w/v); und
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,5 bis 10% (w/v), berechnet auf Basis von Quercetin, Kämpferol und Tilirosid.

— Extrakt aus *Passiflora* (Passionsblume), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02%, bezogen auf Kumin, und
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,4 bis 4% (w/v), berechnet auf Basis von Vitexin und C-Apigenin.

— Extrakt aus *Carum carvi* (Kümmel), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von 3—7% (w/w) mit einem Carvongehalt von etwa 40% bis 80% (w/w);
- c) einen Flavongehalt von 0,01 bis 2% (w/w)

— Extrakt aus *Verbascum* (Königskerze), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02% (w/v),
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,5 bis 5% (w/w), berechnet auf Basis von Apigenin, Luteolin, Kämpferol und Quercetin.

— Extrakt aus *Sarothamnus* (Besenginsterkraut), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60 (v/v);
- b) einen Alkaloidgehalt von etwa 0,1% bis 4% (w/w), berechnet als —(—)Sparteine,
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,2 bis 4% (w/v).

— Extrakt aus *Hippophae rhamnoides* (Sanddorn) gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01 bis 0,02% (w/v);
- c) einen Flavongehalt als Glykoside von etwa 0,03 mg% bis 20 mg%, auf Basis der Glykoside Kämpferol, Isorhamnetin und Quercetin und deren Aglyka;
- d) einen Ascorbinsäuregehalt von 0,2 bis 1% (w/w).

— Extrakt aus *Nicotiana Tabacum* (Tabak) gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von 0,01 bis 0,02% (w/w);
- Extrakt aus *Theobroma Cacao* (Kakao) gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,05 bis 60%(v/v);  
 b) einen Fettanteil von > etwa 60% (w/w).  
 c) einen Coffeingehalt von etwa 0,3 bis 6% (w/w).  
 — Extrakt aus *Coffea arabicum* (Kaffee) gekennzeichnet durch  
 5 a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,05 bis 60%(v/v);  
 b) einen Coffeingehalt von etwa 1 bis 6% (w/w) und einen Theobromingehalt von etwa 0,01 bis 2% (w/w).  
 — Extrakt aus *Cola* (Kola) gekennzeichnet durch  
 a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60%(v/v);  
 10 b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01 bis 0,02% (w/w) und  
 c) einen Coffeingehalt von etwa 1 bis 2,5% (w/w).

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten, wobei man

- 15 a) pflanzlichem Rohmaterial ein wäßriges Medium, vorzugsweise Wasser, zusetzt und das so erhaltene Gemisch fermentiert, wobei insbesondere eine fermentative Deglukosidierung der Inhaltsstoffe erfolgt, und  
 b) die Fermentationsbrühe mit Alkohol extrahiert, wobei man einen Gesamtextrakt lipophiler und hydrophiler Inhaltsstoffe erhält.

20 Fermentation und Extraktion können unter den oben genannten Bedingungen erfolgen. Die oben genannten Pflanzenmaterialien können verarbeitet werden, wie insbesondere Kamillenröhrenblüten.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Extraktionsverfahren bereitgestellt, wobei man getrocknete, zerkleinerte Kamillenröhrenblüten in wäßrigem Medium suspendiert und bis zu 3 Tage bei einer Temperatur von etwa 40°C fermentiert, die Fermentation durch Zugabe von etwa 15–60% (w/w) Alkohol, wie z. B. Ethanol oder Isopropanol, abstoppt, die lipophilen und hydrophilen Inhaltsstoffe  
 25 extrahiert und den Extrakt gegebenenfalls einengt.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Mittel, wie z. B. pharmazeutische Mittel oder Nahrungsmittelzusätze, welche die erfindungsgemäß erhältlichen Pflanzenextrakte umfassen.

Die im vorliegenden Text verwendete Abkürzung (v/v) bezeichnet Volumen-%-Angaben, (w/v) bezeichnet Gewichts-%-Angaben, jeweils bezogen auf das Gesamtvolumen, und (w/w) bezeichnet Gewichts-%-Angaben,  
 30 bezogen auf das Gesamtgewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Experimenteller Teil

##### Beispiel 1

35

##### Extraktion von Kamillenröhrenblüten

- a) Lipophile Extraktion der ätherischen Öle:  
 40 Drogenmaterial (12 kg) aus getrockneten Kamillenröhrenblüten (geschnitten, gesiebt und gemahlen) wurde mit Hilfe einer Pelletierpresse mechanisch komprimiert (Faktor 5 : 1). Anschließend wurde eine CO<sub>2</sub>-Hochdruckextraktion (< 400 bar) gemäß dem Verfahren von Stahl und Schütz, 1978 (DE-PS 27 09 033) durchgeführt. Man erhielt einen lösungsmittelfreien lipophilen Extrakt (I) (Ausbeute 60% aller lipophilen Wirkstoffe) mit einem Bisabolol-Gehalt von 3,6%. (Bisabolol ist Leitsubstanz für die ätherischen Öle).  
 45 b) Hydrophile Extraktion der Flavonoide:  
 Zum festen Rückstand (10 kg) der lipophilen Extraktion aus Stufe a) (mit einem genuine Verhältnis von Apigenin-7-glukosid : Apigenin = 10 : 1; 1,2 mg/ml Apigenin-7-glukosid; 0,12 mg/ml Apigenin) gab man auf +40°C erwärmtes Wasser (1 Teil Feststoff; 1,5 Teile H<sub>2</sub>O). Anschließend wurde 20 Minuten intensiv mit einem Knetter gemischt. Die Fermentation erfolgte durch 3-tägige Inkubation in einem Wärmeschrank bei +40°C. Der Ansatz wurde bei freier Luftzufuhr täglich 1 Minute durchmischt.  
 50 Der Fermentationsprozeß wurde durch Zugabe von 5 kg Wasser und 10 kg Isopropanol (66%(w/w) Alkohol) und intensives Durchmischen über einen Zeitraum von 4 Stunden abgestoppt. Nach mechanischem Abpressen erhielt man einen Extrakt (12,2 kg), den man im Vakuumverdampfer (60°C, < 50 mbar, 5 h) zu einem konzentrierten hydrophilen Extrakt (II) aufkonzentrierte (300 g).  
 55 c) Extrakt (I) und Extrakt (II) wurden zu einem lipophil-hydrophilen Gesamtextrakt vereinigt.  
 d) Versuchsergebnis:  
 In einem Kamillenblütenextrakt wird üblicherweise ein genuines Verhältnis von Apigenin 7-glukosid zu Apigenin von 20 bis 10 : 1 angetroffen (Bauer, R., Wagner, H.: Äußere Einflüsse auf den Flavonoidgehalt von Kamillenpräparaten; Sci. Pharm. 59 (1991) 3–4). Im vorliegenden Beispiel wurden aus einem Rohextrakt mit 120 mg/100 ml Apigenin 7-glukosid und 20 mg/100 ml Apigenin nach Fermentation 14,9 mg/100 ml Apigenin 7-glukosid und 72,2 mg/100 ml Apigenin erhalten. Nach Konzentration im Vakuumverdampfer wurden 93 mg/100 ml Apigenin 7-glukosid und 966,5 mg/100 ml Apigenin erreicht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

65

Tabelle 1

## Kamillenblütenextrakt

	Bisabolol <sup>1)</sup> [mg/100 ml]	Apigenin-7-gluko- sid <sup>1)</sup> [mg/100 ml]	Apigenin <sup>2)</sup> [mg/100 ml]
Kamillenblüten	> 120 <sup>3)</sup>		
Extrakt (I)	3680		
Rückstand aus lipophiler Ex- traktion, unfermentiert (1 Teil Droge, 2,8 Teile H <sub>2</sub> O)		120	20
Alkoholextrakt nach 72 h Fermentation bei 40°C		14,9	72,2
Extrakt (II) Konzentrat nach Vakuumver- dampfung bei 60°C, > 50 mbar, 2h		93,0	966,5
Kamillenblüten-Konzentrat aus Extrakt (I) + (II)	1840	46,5	480

- Fußnote 1) bestimmt durch Gaschromatographie  
 2) bestimmt durch HPLC  
 3) mg/100 g

Ergebnisse ähnlicher Versuche mit anderen Kamillenblüten-Chargen sind in beiliegender Fig. 1 zusammengefaßt.

## Beispiel 2

## Extraktion von Ringelblumen

## a) Lipophile Extraktion der ätherischen Öle:

Drogenmaterial (12 kg) aus getrockneten Ringelblumenblüten (geschnitten, gesiebt und gemahlen) wurde mit Hilfe einer Pelletierpresse mechanisch komprimiert. Anschließend wurde eine CO<sub>2</sub>-Hochdruckextraktion (mit bis zu < 400 bar, bei 50°C) gemäß dem von Quirin et al beschriebenen Verfahren durchgeführt. Man erhielt einen lipophilen Extrakt in einer Ausbeute von 6 Gew.-% mit einem Wirkstoffgehalt von 9,5% Faradiolen nach Verseifung der Ester, entsprechend 70% der mit Hexan extrahierbaren lipophilen Phase (vgl.: Quirin, K. W.; Gerard, D.; Grau, H.; Grau, G.: (1987), Seifen-Öle-Fette-Wachse 113: 539—544).

## b) Hydrophile Extraktion der Flavonoide:

Der feste Rückstand (10 kg) aus der lipophilen Extraktion aus Stufe a) (mit einem genuinen Quercetin-Anteil von 0,3 mg/100 ml und einem Isorhamnetin-Anteil von 2,0 mg/100 ml) gab man auf +40°C erwärmtes

Wasser (1 Teil Feststoff : 2 Teile H<sub>2</sub>O). Anschließend wurde 20 Minuten intensiv mit einem Knetter gemischt. Die Fermentation erfolgte durch 2-tägige Inkubation in einem Wärmeschrank bei +40°C. Der Ansatz wurde bei freier Luftzufuhr täglich 1 Minute erneut durchmischt. Der Fermentationsprozeß wurde durch Zugabe von 10 kg Isopropanol und intensives Durchmischen über einen Zeitraum von 4 Stunden abge-  
 stoppt. Nach mechanischem Abpressen erhielt man einen Extrakt, der im Vakuumverdampfer (+60°C, <50 mbar) zu einem konzentrierten hydrophilen Spissum-Extrakt (II) im Verhältnis von über 3 : 1 (mit Quercetin 18,0 mg/100 ml und Isorhamnetin 49,6 mg/100 ml) aufkonzentriert wurde.  
 c) Extrakt (I) und Extrakt (II) wurden zu einem lipophil-hydrophilen Gesamtextrakt vereinigt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

## Ringelblumenextrakt

	Faradiol [g %]	Quercetin [mg/100 ml] 1)	Isorhamnetin [mg/100 ml] 1)
Ringelblume	>0,01		
Extrakt (I)	>9,5		
Rückstand aus lipohiler Extraktion, unfermentiert		0,3	2,0
Alkoholextrakt nach Fermentation bei 40°C		6,2	17,2
Konzentrat nach Vakuumverdampfung 3:1 Extrakt (II)		18	49,2
Ringelblumen-Konzentrat aus Extrakt (I) + (II)	4,75	9,0	24,6

## 1) Messung mit HPLC

## Beispiel 3

## Extraktion von Kamillenröhrenblüten

## Versuchsdurchführung

## a) Fermentation der Flavonoide:

zu Drogenmaterial (10 kg) aus getrockneten Kamillenröhrenblüten, (geschnitten, gesiebt und gemahlen; mit einem genuinen Verhältnis von Apigenin-7-glukosid : Apigenin von etwa 10 : 1) gab man auf +40°C erwärmtes Wasser (1 Teil Feststoff : 1,5 Teile H<sub>2</sub>O). Anschließend wurde intensiv 20 Minuten mit einem Knetter gemischt. Die Fermentation erfolgte durch 2-tägige Inkubation in einem Wärmeschrank bei +40°C. Der Ansatz wurde bei freier Luftzufuhr täglich 1 Minute erneut durchmischt.

## b) Gesamtextraktion:

Der Fermentationsprozeß wurde durch Zugabe von 6,8 kg Wasser und 14,2 kg Isopropanol in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 1,5 und intensives Durchmischen über einen Zeitraum von 4 Stunden abgestoppt. Nach mechanischem Abpressen erhielt man einen fluiden Extrakt mit einem Isopropanolgehalt von 45,73% (v/v).

c) Zu Vergleichszwecken wurde ein Gesamtextrakt aus dem gleichen Drogenmaterial hergestellt, ohne

jedoch eine Fermentation durchzuführen. Man erhielt einen Gesamtextrakt mit einem Isopropanolgehalt von 48,8%.

d) Versuchsergebnis:

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, erfolgt durch Fermentation eine Umwandlung von Apigenin-7-glukosid in Apigenin. Überraschenderweise haben sich während der Fermentation die lipophilen Anteile nicht verändert. Oxidative Prozesse unter Veränderung der ätherischen Ölbestandteile waren somit nicht festzustellen.

Tabelle 3

Konzentration von Inhaltsstoffen aus Kamillenröhrenblüten

Inhaltsstoff	Rohblüte <sup>1)</sup> (mg/100 g)	Gesamtextrakt <sup>2)</sup> nach Fermentation (mg/100 ml)	Gesamtextrakt <sup>3)</sup> ohne Fermentation (mg/100 ml)
Apigenin	20,0	78,04	29,92
Apigenin-7-glukosid	232,7	9,23	77,16
Bisabololoxid-B	40,9	7,39	7,42
$\alpha$ -Bisabolol	49,2	8,67	10,11
Bisabololoxid-A	147,5	26,30	24,73
Trans-Ether	66	7,18	6,50
Cis-Ether	522,4	35,55	50,04

1) Kamillenröhrenblüten, Ernte 1994

2) Isopropanolgehalt 48,8 %

3) Isopropanolgehalt 45,7 %

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) pflanzliches Rohmaterial einer lipophilen Extraktion unterzieht, wobei man einen ersten Extrakt erhält;

b) den Extraktionsrückstand aus Schritt a) fermentiert;

c) die Fermentationsbrühe aus Schritt b) einer hydrophilen Extraktion unterzieht, wobei man einen zweiten Extrakt erhält; und

d) den ersten und den zweiten Extrakt vereinigt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die lipophile Extraktion mit einem überkritischen Gas, vorzugsweise Kohlendioxid, durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Rückstand aus Schritt a) ein wäßriges Medium zusetzt und das auf diese Weise erhaltene Gemisch einer fermentativen Deglukosidierung unterzieht.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Fermentations-Temperatur etwa 30°C bis 50°C, vorzugsweise etwa 37°C bis 45°C, und die Fermentationsdauer etwa 1 bis 7 Tage, vorzugsweise etwa 3 Tage, beträgt.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fermenta-

tion durch Zugabe eines Alkohols, ausgewählt unter Ethanol und Isopropanol, gegebenenfalls im Gemisch mit einem wäßrigen Medium beendet.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den zweiten Extrakt herstellt, indem man

- a) in der Fermentationsbrühe einen Alkoholgehalt von etwa 20 bis 60% (w/w) einstellt,
- b) die so erhaltene Maische durchmischt, abpreßt und die fluide Phase im Verhältnis von etwa 5 : 1 bis etwa 30 : 1 einengt, und gegebenenfalls
- c) die so erhaltene Phase weiter auftrennt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das pflanzliche Rohmaterial ausgewählt ist unter Drogen mit einem Gehalt an lipophilen Inhaltsstoffen, wie etherischen Ölen und/oder Terpenen, und hydrophilen Inhaltsstoffen, wie Flavonoiden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das pflanzliche Rohmaterial ausgewählt ist unter *Achillea Millefolium* (Schafgarbe), *Aesculus* (Roßkastanie), *Angelica* (Angelika), *Anthemis nobilis* syn. *chamaemelum* (Römische Kamille), *Arnica* (Arnika), *Aurantium* (Orange), *Betula* (Birke), *Cacao* (Kakao), *Calendula* (Ringelblume), *Cardamon* (Kardamon), *Carthamus* (Saflor), *Carum carvi* (Kümmel), *Cereus*, *Cimicifuga* (Traubensilberkerze), *Citronella* (Zitronell), *Citrus* (Zitrone), *Coffea* (Kaffee), *Coriandrum* (Koriander), *Echinacea* (Sonnenhut), *Eleuterococcus*, *Eriodictyon*, *Filipendula*, *Foeniculum* (Fenchel), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Hamamelis virginiana* (Indianische Zaubernuß), *Helichrysum*, *Humulus lupulus* (Hopfen), *Hypericum* (Johanniskraut), *Juglans*, *Limona* (Limone), *Majorana* (Majoranum), *Matricaria chamomilla recutita* (Kamille), *Melilota* (Steinklee), *Melissae* (Melisse), *Myristica fragans* (Muskatnuß), *Ononis*, *Paprica* (Paprika), *Passiflora* (Passionsblume), *Piper* (Pfeffer), *Plantago* (Spitzwegerich), *Polygonum*, *Primula* (Primel), *Prunus*, *Ringelblume* (*Calendula*), *Robinia* (Robinie), *Rosmarinum* (Rosmarin), *Salvia* (Salbei), *Sambucus* (Holunder), *Sarothamnus* (Besenginsterkraut), *Serenoa* (Sabalfrüchte), *Sophora*, *Sylibum marianum* (Mariendistel), *Tabacum* (Tabak), *Thymus* (Thymian), *Tilia* (Linde), *Tussilago* (Huflattich), *Urtica* (Brennessel), *Valeriana* (Baldrian), *Verbascum* (Königskerze), *Veronica* (Engelwurz).

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) getrocknete, zerkleinerte Kamillenröhrenblüten komprimiert und mit überkritischem Kohlendioxid extrahiert;
- b) den Extraktionsrückstand aus Schritt a) in wäßrigem Medium suspendiert und etwa drei Tage bei einer Temperatur von etwa 40°C fermentiert;
- c) die Fermentation durch Zugabe von etwa 20–60% (w/w) Alkohol abstoppt und die hydrophilen Bestandteile extrahiert; und
- d) die Extrakte aus den Stufen a) und c), gegebenenfalls nach weiterem Einengen, vereinigt.

10. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 9 aus *Matricaria chamomilla recutita* (Kamille), insbesondere Kamillenröhrenblüten, gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen  $\alpha$ -Bisabololgehalt von etwa 0,01 bis 5% (w/v),
- c) und einen Apigenin-Aglykagehalt von etwa 0,1 bis 3% (w/v).

11. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Calendula* (Ringelblume), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Faradiolgehalt von etwa 5 bis 20% (w/w) nach Veresterung, und
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,01% bis 1,0% (w/v), berechnet auf Basis von Isorhamnetin und Quercetin.

12. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus Römischer Kamille (*Anthemis chamaemelum nobilis*), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v); und
- b) einen Flavongehalt von etwa 0,2 bis 3% (w/v).

13. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Tilia* (Lindenblüten), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02% (w/v),
- c) und einen Flavongehalt von etwa 0,5 bis 10% (w/v), berechnet auf Basis von Quercetin, Kämpferol und Tilirosid.

14. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Passiflora* (Passionsblume), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02% (w/v), bezogen auf Kumin, und
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,4 bis 4% (w/v), berechnet auf Basis von Vitexin und C-Apigenin.

15. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Carum carvi* (Kümmel), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 3–7% (w/w);
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,01 bis 2% (w/w).

16. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Verbascum* (Königskerze), gekennzeichnet durch

- a) einen Alkoholgehalt von etwa 5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01% bis 0,02% (w/v).

- c) einen Flavongehalt von etwa 0,5 bis 5% (w/w), berechnet auf Basis von Apigenin, Luteolin, Kämpferol und Quercetin.
17. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Sarothamnus* (Besenginsterkraut), gekennzeichnet durch 5
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 5 bis 60% (v/v);
- b) einen Alkaloidgehalt von etwa 0,1% bis 4% (w/w), berechnet als —(—)Sparteïn,
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,2 bis 4% (w/w).
18. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Hippophae rhamnoides* (Sanddorn) gekennzeichnet durch 10
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von 0,01 bis 0,02% (w/w),
- c) einen Flavongehalt von etwa 0,03 mg% bis 20 mg%, auf Basis der Glykoside Kämpferol, Isorhamnetin und Quercetin und deren Aglyka,
- d) einen Ascorbinsäuregehalt von etwa 0,2 bis 1% (w/w).
19. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Nicotiana Tabacum* (Tabak) gekennzeichnet durch 15
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01 bis 0,02% (w/w).
20. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Theobroma Cacao* (Kakao) gekennzeichnet durch 20
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,05 bis 60% (v/v);
- b) einen Fettanteil von > etwa 60% (w/w), und
- c) einen Coffeingehalt von etwa 0,3 bis 6% (w/w).
21. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Coffea arabicum* (Kaffee) gekennzeichnet durch 25
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,05 bis 60% (v/v);
- b) einen Coffeingehalt von etwa 1 bis 6% (w/w) und einen Theobromingehalt von etwa 0,01 bis 2% (w/w).
22. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Cola* (Kola), gekennzeichnet durch 30
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 0,5 bis 60% (v/v);
- b) einen Gehalt ätherischer Öle von etwa 0,01 bis 0,02% (w/w), und
- c) einen Coffeingehalt von etwa 1 bis 2,5% (w/w).
23. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Sambucus* (Holunderblüten) gekennzeichnet durch 35
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 5 bis 60% (v/v);
- b) einen Flavonoidgehalt von etwa 0,5—3% (w/w) auf Basis der Glycoside Rutin, Isoquercitrin, Quercitrin, Hyperosid und Astragalin und deren Aglyka.
24. Pflanzenextrakt, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aus *Solidago* (Goldrutenkraut) gekennzeichnet durch 40
- a) einen Alkoholgehalt von etwa 5 bis 60% (v/v);
- b) einen Flavonoidgehalt von etwa 0,5—3% (w/w) auf Basis der Glycoside Rutin, Quercitrin, Isogueritrin, Hyperosid, Astragalin und Kämpferol-3-rutinosid und deren Aglyka.
25. Mittel, umfassend ein Pflanzenextrakt gemäß einem der Ansprüche 10 bis 24.
26. Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten dadurch gekennzeichnet, daß man 45
- a) pflanzlichem Rohmaterial ein wäßriges Medium zusetzt und das auf diese Weise erhaltene Gemisch fermentiert; und
- b) die Fermentationsbrühe einer alkoholischen Extraktion unterzieht, wobei man einen Gesamtextrakt lipophiler und hydrophiler Inhaltsstoffe erhält.
27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß man 50
- a) getrocknete, zerkleinerte Kamillenröhrenblüten in wäßrigem Medium suspendiert und bis zu drei Tage bei einer Temperatur von etwa 40°C fermentiert;
- b) die Fermentation durch Zugabe von etwa 15—60% (w/w) Alkohol abstoppt und die lipophilen und hydrophilen Bestandteile extrahiert.
28. Pflanzenextrakt erhältlich nach einem Verfahren der Ansprüche 26 oder 27.
29. Mittel, umfassend ein Pflanzenextrakt gemäß Anspruch 28. 55

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

60

65

Fig. 1

